

Rec'd PCT 10/527802
14 MAR 2005
PCT/JPC3/11715

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

12.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 9 月 1 2 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 2 6 7 2 6 6
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 2 6 7 2 6 6]

出 願 人
Applicant(s): 旭メディカル株式会社

REC'D 30 OCT 2003

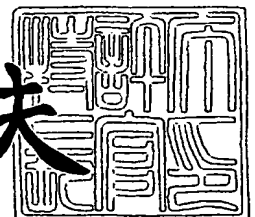
WIPO PCT

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 1 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 X102-0309

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 B01D 69/02
A61M 1/16

【発明者】

【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町 4 丁目 3 4 0 0 番地 1 旭メディカル
株式会社内

【氏名】 大石 輝彦

【特許出願人】

【識別番号】 000116806

【氏名又は名称】 旭メディカル株式会社

【代理人】

【識別番号】 100090941

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清也

【選任した代理人】

【識別番号】 100113837

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉見 京子

【選任した代理人】

【識別番号】 100076244

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清規

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014834

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 高性能血漿浄化膜

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、膜の破断強度が 50 kgf/cm^2 以上で、且つ牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が 50% 以上、イムノグロブリンの透過率が 90% 以下であることを特徴とする中空糸状血漿浄化膜。

【請求項 2】 膜の外表面に平均孔径が $1 \mu\text{m}$ 以上の円形状あるいは楕円形状の孔を有する膜であることを特徴とする請求項 1 に記載の中空糸状血漿浄化膜。

【請求項 3】 膜の外表面の開孔率が 10% 以上であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の中空糸状血漿浄化膜。

【請求項 4】 膜の内径に対する膜厚の比率が $0.15 \sim 0.4$ であることを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

【請求項 5】 膜の外径が $400 \mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

【請求項 6】 芳香族ポリスルホンとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が $20 \sim 45$ 重量%であることを特徴とする請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

【請求項 7】 水に不溶であるポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の中空糸状血漿浄化膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、内圧濾過による血漿浄化のための、目詰まりが少なく、且つ、高強度である優れた血漿浄化膜に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

中空糸状膜は、精密濾過から限外濾過までの工業的用途に広く使われており、

膜の素材としてポリエチレン、酢酸セルロース、ポリスルホン、ポリフッ化ビニリデン、ポリカーボネート、ポリアクリロニトリル等が用いられている。これらの素材からなる従来の中空糸状膜は、濾過性能の向上に注力して開発されたものであるため、中空糸状膜の破断強度や破断時の伸びが小さく、急激な温度変化や逆洗時の圧力変化により、しばしば中空糸状膜が破断することが指摘されている。

【0003】

この点を解決するため種々の試みがなされてきたが、一般的には特許文献1に記載された発明に示唆されているように、製膜原液中のポリマー濃度を高くして、中空糸状膜全体のポリマー密度を上げる方法が考えられる。しかしながら、この方法では膜の強度が向上する反面、膜の孔径が小さくなるとともに膜の透水量が大幅に低下するため、強度と透水性能のバランスに優れた中空糸状膜は得られていない。

【0004】

一方、膜の透水性能を向上させるためには、膜の孔径を大きくする方法が一般的に行なわれるが、孔径の増大は一般に膜の分画性能と膜強度の低下を招く。

以上のように、従来技術では、強度、透水性能及び分画性能のバランスがとれた高性能の中空糸状膜は得られていなかった。例えば、特許文献2には、高強度でかつ透水性能に優れた膜の製法が提案されているが、この製法によって作られた膜は孔径が大きく、透水性能と分画性能とのバランスがとれていない。

【0005】

特許文献3には、膜の外表面から内部に向かって孔径が連続的に小さくなり内部の最小孔径を経て再び連続的に孔径が大きくなり内表面に開孔する中空糸状精密濾過膜が開示されている。しかしながら、この構造の膜を用いて膜の中空部側（内表面側）から液体等を濾過した場合、急激な目詰まりを起し長時間安定的に濾過を行なうことができない。

【0006】

以上のごとく、従来、中空糸膜において、所望の強度と透水性能および分画性能とをバランスよく有しており、且つ中空部側（内表面側）から液体を濾過して

も目詰まりがないという特性を有しているものは提供されていなかった。

【0007】

【特許文献1】

特開昭59-228016号公報

【特許文献2】

特開平4-260424号公報

【特許文献3】

特開平2-102722号公報

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、前記の問題点を解決するものであって、内圧濾過における血漿浄化において、目詰まりが少なく、高強度で、且つ透水性能および分画性能にも優れた血漿浄化膜を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】

上記の如く、膜の中空部側から液体等を濾過（以下「内圧濾過」ともいう）した場合、目詰まりが少ない、優れたタンパク分離性を有する血漿浄化膜はこれまでなかった。何故ならば、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造の膜の膜内表面に、膜強度を高く維持したまま、血漿タンパク質を問題なく通過させるような大孔径（精密濾過膜領域の孔径）を開口させることは、従来不可能であったからである。

【0010】

そこで本発明者は、基本的に、1) 目詰まりを防止するために、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造にすることと、2) 特に濾過する液体が接する膜内表面の親水性を高めた膜にしてタンパク質等が疎水吸着を起こさないようにしながら、上記の課題を解決するために鋭意研究を進めた結果、特定の製造方法により上記の所望の膜を得ることができることを見出し、本発明に至ったものである。

【0011】

すなわち本発明は、

(1) 膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、膜の破断強度が 50 kgf/cm^2 以上で、且つ牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が 50 % 以上、イムノグロブリンの透過率が 90 % 以下であることを特徴とする中空糸状血漿浄化膜、

(2) 膜の外表面に平均孔径が $1 \mu\text{m}$ 以上の円形状あるいは楕円形状の孔を有することを特徴とする (1) に記載の中空糸状血漿浄化膜、

(3) 膜の外表面の開孔率が 10 % 以上であることを特徴とする (1) 又は (2) に記載の中空糸状血漿浄化膜、

(4) 膜の内径に対する膜厚の比率が 0.15 ~ 0.4 であることを特徴とする (1) ~ (3) に記載の中空糸状血漿浄化膜、

(5) 膜の外径が $400 \mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする (1) ~ (4) に記載の中空糸状血漿浄化膜、

(6) 芳香族ポリスルホンとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が 20 ~ 45 重量%であることを特徴とする (1) ~ (5) に記載の中空糸状血漿浄化膜、および

(7) 水に不溶であるポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする (1) ~ (6) に記載の中空糸状血漿浄化膜、
に関するものである。

【0012】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明の中空糸状血漿浄化膜（以下単に「膜」又は「中空糸状膜」ともいう）の構成について説明する。

本発明において、血漿浄化とは、血漿中の成分を分離することをいう。例えば、血漿中の有用タンパク質であるアルブミンや γ -グロブリンは透過させ、不要タンパク質や脂質を除去することをいうが、疾病によって、除去すべき成分、分画分子量などは異なってくるので、本発明の血液浄化には、血漿中の成分分離を行うことを広く包含する。

【0013】

本発明の中空糸状膜は、膜の一方の表面から他方の表面まで、例えば内表面から外表面まで、一体的に連続した構造からなっている。膜の一方の表面から他方の表面までの間、すなわち膜内部は、網目の大きさ（孔）が $10\mu\text{m}$ 以下の網目構造からなっており、かつ、大きさが $10\mu\text{m}$ を超えるポリマーの欠損部位（巨大空孔又はボイド）を含まない。この構造を、本発明ではスポンジ構造という。

膜内部の網目構造の孔は、膜の長さ方向に対して垂直な断面において、膜の外表面から内表面（又は内表面部位）に向かってその孔径が連続的に小さくなる傾斜構造を有する。すなわち、中空糸状膜の長さ方向にのびる中心軸を同心とするいくつかの円筒状の面を考える場合、それぞれの面の孔の平均孔径は、膜の外表面から内表面（又は内表面部位）に近づくにつれて連続的に小さくなっている。血漿を内圧濾過させる場合、シャープな分画性能（優れたタンパク分離性）を発現させるためには本構造にすることが不可欠である。

【0014】

本発明の膜の代表的な例について、図面を用いてさらに詳細に説明する。

図1は、中空糸状膜の長さ方向に対して垂直な断面（一部）の電子顕微鏡写真である。さらに図2は、膜内表面の様子を示す電子顕微鏡写真であり、図3は、膜の外表面の様子を示す電子顕微鏡写真である。

【0015】

この膜は、図1に示されるように、膜の内表面に近づくに従って、平均孔径が次第に連続的に小さくなるという傾斜構造、すなわち孔径についての異方性を有する網目構造からなっている。膜内表面は緻密な構造となっているが、本発明の膜は従来より知られているような明確なスキン層は持っていない。図2には、緻密な内表面の様子が示されている。これに対し、図3からわかるように、外表面上には、円形状あるいは楕円形状の孔が観察される。

【0016】

膜の内表面に開口する孔は、円形状、楕円形状、網目状又はスリット状であることが好ましく、外表面の孔の形状は、円形状又は楕円形状であることが好ましい。

【0017】

膜の外表面に開口する孔の平均孔径は $1\ \mu\text{m}$ 以上、好ましくは $2\ \mu\text{m}$ 以上 $30\ \mu\text{m}$ 以下である。 $1\ \mu\text{m}$ より小さい孔であると膜同士の固着による成型不良を起こすことから好ましくない。

【0018】

さらに、膜同士の固着を抑えるには、外表面の孔の開口率も重要である。本発明でいう開口率は、乾燥膜の外表面の電子顕微鏡写真を画像解析して数値化することにより求められる。本発明でいう開口率とは、取り込んだ画像の面積に対する開孔部孔面積の総和の百分率と定義され、下記の式(1)で与えられる。なお、10ピクセル以下はノイズとみなして計数から除外した。

$$\text{開孔率}(\%) = (\text{開孔部の孔面積の総和} / \text{取り込んだ画像の面積}) \times 100 \quad (1)$$

【0019】

開孔率は膜同士の固着への寄与に大きく関与し、開孔率が小さいと隣接する膜同士の接触面積が増えて固着が起こり、ひどい場合は、束全体が棒状に固着することさえある。このため、開孔率は10%以上を確保する必要がある。しかし、開孔率を不必要に大きくすると、今度は膜の長軸方向へのしなり、すなわち、腰の強さが損なわれる結果、成型時に接着部での膜流れによる成型不良が多発する。従って腰の強さを損なわないために開孔率は60%を上限とすることが好ましい。

【0020】

膜の表面に開口した孔の形状や大きさ等は、電子顕微鏡を用いて観察、測定することができる。

また、内表面及び外表面に開口した孔の平均孔径 \bar{D} とは、下記の式(2)で示される値である。

$$\bar{D} = [\{(D_i^2)^2 + \dots + (D_n^2)^2\} / \{D_i^2 + \dots + D_n^2\}]^{1/2} \quad (2)$$

ここで \bar{D} は平均孔径、 D_i は i 個目の孔の実測径、 D_n は n 個目の孔の実測径である。ただし、 D_i 、 D_n の実測径は、孔が円形に近い場合は、その直径で表し、孔が円形でない場合には、その孔と同一面積の円の直径で表す。

【0021】

本発明の膜は、牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が50%以上、好ましくは80%以上の膜である。総タンパク質の透過率が50%未満であると、人体に極めて有効なアルブミン (A l b)、 γ -グロブリン (I g G) を大きく損失してしまい、体力が低下した患者の治療に対して使用し難い。

【0022】

さらに、本発明の膜は牛血漿を内圧濾過した時のイムノグロブリン (I g M) の透過率が90%以下の性能を有する。アルブミン、 γ -グロブリンが人体にとって極めて有効なタンパク質であるのに対し、イムノグロブリン等の高分子量のタンパク質又は脂質等は疾病によっては除去することが必要である。透過率が90%を超えると高脂血症等の疾病に対して有効でない傾向にある。

【0023】

また、本発明の膜は、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造で、且つ膜内表面に血漿タンパク質を問題なく通過させるような大孔径を有するにも関らず、膜の破断強度は、 50 kg f/cm^2 以上、さらには 60 kg f/cm^2 以上である。膜の破断強度が 50 kg f/cm^2 未満ではリーク等が多発し、実用的でない。本発明でいう破断強度とは、中空糸状膜1本当たりの破断時の荷重 (k g f) を引っ張る前の膜の断面積 (cm^2) で割ることにより求められる。

【0024】

本発明の中空糸状膜を構成する素材としては、たとえばポリスルホン系ポリマー、ポリフッ化ビニリデン系ポリマー、ポリアクリロニトリル系ポリマー、ポリメタクリル酸系ポリマー、ポリアミド系ポリマー、ポリイミド系ポリマー、ポリエーテルイミド系ポリマー、及び酢酸セルロース系ポリマー等が挙げられる。中でも芳香族ポリスルホンは、その熱安定性、耐酸、耐アルカリ性に加え、製膜原液に親水性ポリマーを添加して製膜することにより、血液適合性が向上することから好ましく用いられる。芳香族ポリスルホンとしては、ビスフェノールA型ポリスルホンが特に好ましく用いられる。

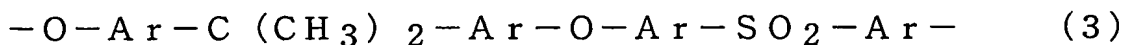
中空糸状膜を構成する素材が芳香族ポリスルホンである場合、親水性ポリマーとしてはポリビニルピロリドンが最も好ましい。

【0025】

以上から、本発明の膜は、芳香族ポリスルホンとポリビニルピロリドンからなることが最も好ましい。さらに本発明の血漿浄化膜は、内圧濾過によって用いられることから、血漿が接触する膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が20～45重量%であることが好ましい。血漿タンパク質は疎水的吸着を起こしやすい。従って、内圧濾過において目詰まりを抑えるのに重要な因子は、血漿が接する膜内表面の親水性であり、ポリビニルピロリドン（以下単に「PVP」ともいう）を含有するポリスルホン系膜では、膜内表面のPVP濃度が重要である。膜内表面のPVP濃度が低すぎると膜内表面が疎水性を示し、血漿タンパク質が吸着しやすい。逆に膜内表面のPVP濃度が高すぎると、PVPの血漿への溶出量が増加し好ましくない結果を与える。従って、血漿を内圧濾過する場合のPVPの濃度は、20～45重量%の範囲であり、好ましくは25～40重量%である。

【0026】

本発明で用いられる芳香族ポリスルホンとしては、下記の式(3)、または式(4)で示される繰り返し単位を有するものが挙げられる。なお、式中のArはパラ位での2置換のフェニル基を示し、重合度や分子量については特に限定しない。



【0027】

ポリビニルピロリドンは高分子量のものほど膜への親水化効果が高いため、高分子量のものほど少量で十分な効果が発揮できることから、本発明においては重量平均分子量900,000以上のポリビニルピロリドンが使用される。900,000より小さい重量平均分子量を有するポリビニルピロリドンを用いて膜への親水化効果を付与するためには大量のポリビニルピロリドンを膜中に残存させる必要があるが、このために膜からの溶出物が増加することになる。また、逆に溶出物を下げるために900,000より小さい重量平均分子量のポリビニルピロリドンの膜中での残存量を少なくすると親水化効果が不十分となってしまう。

また、重量平均分子量 900,000 以上のポリビニルピロリドンを用いないと膜厚部での親水性が不十分であることから、膜内表面緻密層（膜内表面部位）を通過した血漿タンパク質が膜厚部で吸着されてしまい、結果として良好な分離特性を発揮できない。

【0028】

膜内表面の PVP 濃度は、エックス線光量子スペクトル（X-ray Photoelectron spectroscopy、以下 XPS）によって決定される。すなわち、膜内表面の XPS の測定は、試料を両面テープ上に並べた後、カッターで繊維軸方向に切開し、膜の内側が表になるように押し広げた後、通常の方法で測定する。すなわち、C1s、O1s、N1s、S2p スペクトルの面積強度から、装置付属の相対感度係数を用いて窒素の表面濃度（窒素原子濃度）とイオウの表面濃度（イオウ原子濃度）から求めた濃度をいうものであり、ポリスルホン系ポリマーが（3）式の構造であるときには（5）式により計算で求めることができる。

$$\text{PVP 濃度 (重量\%)} = C_1 M_1 \times 100 / (C_1 M_1 + C_2 M_2) \quad (5)$$

ここで、 C_1 ：窒素原子濃度（％）

C_2 ：イオウ原子濃度（％）

M_1 ：PVP の繰り返しユニットの分子量 (111)

M_2 ：ポリスルホン系ポリマーの繰り返しユニットの分子量 (442)

【0029】

さらに、本発明の膜は、水に不溶である PVP を有する。膜中の PVP 全てが水に可溶であると膜からの溶出量が多いため好ましくなく、PVP 全てが水に不溶であると血漿濾過時において膜内表面（又は内表面部位）の膨潤性が悪いため優れたタンパク分離性能を発現しない。故に、本発明の膜は、水に不溶である PVP を適度に含むことから優れた膜性能を有する。

【0030】

以下、本発明の中空糸状膜の製造方法の代表例について述べる。

本発明の中空糸状膜は、製膜原液と内部液を 2 重環状ノズルから吐出させた後、エアギャップを通過させてから凝固浴で凝固させる中空糸状膜の製造方法にお

いて、

- a) 製膜原液が、膜形成ポリマー、該ポリマーの溶剤、及び親水性ポリマーからなり、膜形成ポリマーに対する親水性ポリマーの比率が27～60重量%、
 - b) 内部液が水と少なくとも1種類以上の溶剤からなり、水の含有量が40～55重量%、
 - c) ノズル部での製膜原液の温度が50℃以上、
 - d) 凝固浴温度が90～100℃、
- 且つ
- e) 紡速に対するエアギャップの比率が0.01～0.1m/(m/分)
- である方法により製造することが可能である。

【0031】

本発明の中空糸状膜は、膜形成ポリマー、該ポリマーの溶剤、及び親水性ポリマーから本質的になる製膜原液を、該ポリマーに対する良溶剤の特定濃度の水溶液からなる内部液とともに2重環状ノズルから吐出させ、エアギャップを通過させた後、凝固浴で凝固させることにより製造される。

【0032】

本発明の製造方法において用いられる膜形成ポリマーは、湿式製膜により膜を形成することができるポリマーであればよく、例えばポリスルホン系ポリマー、ポリフッ化ビニリデン系ポリマー、ポリアクリロニトリル系ポリマー、ポリメタクリル酸系ポリマー、ポリアミド系ポリマー、ポリイミド系ポリマー、ポリエーテルイミド系ポリマー及び酢酸セルロース系ポリマー等が挙げられる。中でも芳香族ポリスルホンは、その熱安定性、耐酸、耐アルカリ性に加え、製膜原液に親水化剤を添加して製膜することにより、血液適合性が向上することから好ましく用いられる。芳香族ポリスルホンとしては、ビスフェノールA型ポリスルホンが特に好ましく用いられる。

【0033】

親水性ポリマーは、溶剤と相溶性があり、膜形成ポリマーを溶解しないポリマーが用いられる。膜形成ポリマーがポリスルホン系ポリマーであれば、親水性ポリマーとしてはポリビニルピロリドンが好ましく用いられる。膜形成ポリマーが

芳香族ポリスルホンの場合、ポリビニルピロリドン以外の親水性ポリマーを用いたのでは本発明の膜は得られにくい。

【0034】

ポリマーの溶剤としては、N-メチル-2-ピロリドン、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等の溶剤が挙げられるが、膜形成ポリマーがポリスルホン系ポリマーの場合、N-メチル-2-ピロリドン（以下単に「NMP」ともいう）が好ましい。NMPは、ポリスルホン系ポリマーに対して最も溶解力の高い溶剤である。例えば、他の良溶剤であるN，N-ジメチルアセトアミドと比較して室温で約1.5倍の溶解力を有する。膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造において膜内表面に血漿タンパク質を通過させる大孔径を開口させるには、内部液中の非溶剤により液液相分離が誘発されてから相分離（凝固）が終了するまでの時間、即ち粒子成長時間を長くする必要がある。ポリスルホン系ポリマーにおいては、非常に高い溶解力を有するNMPを用いることによってこの粒子成長時間をどの溶剤を用いるよりも長くすることが可能である。さらに、NMPはポリスルホン系ポリマーにおいて最良溶剤であることから、製膜原液中のポリスルホン系ポリマーの分子鎖同士の絡み合いが良く、結果的に高強度の膜を得ることが可能である。以上の理由から、膜形成ポリマーがポリスルホン系ポリマーの場合、NMP以外の溶剤を用いたのでは本発明の膜は得られにくい。

【0035】

製膜原液は、本質的に膜形成ポリマー、ポリビニルピロリドン等の特定の親水性ポリマー、N-メチル-2-ピロリドン等の特定の溶剤からなる。製膜原液にその他の添加剤、例えば従来添加剤として知られている水や金属塩等を加えると、本発明の膜は得られにくい。

【0036】

本発明で用いられる製膜原液のポリマー濃度は、該原液からの製膜が可能で、かつ得られた膜が膜としての性能を有するような濃度の範囲であれば特に制限されず、10～35重量%、好ましくは10～30重量%である。高い透水性能又は大きな分画分子量を達成するためには、ポリマー濃度は低い方がよく、10～

25重量%が好ましい。

【0037】

さらに重要なことは製膜原液中の親水性ポリマーの量であり、膜形成ポリマーに対する親水性ポリマーの混和比率が27～60重量%、好ましくは30～60重量%である。膜形成ポリマーに対する親水性ポリマーの混和比率が27重量%未満では牛血漿を内圧濾過した時のタンパク質の透過率が低下する傾向にあり、60重量%を超えると製膜原液の粘性が高くなり製膜時の可紡性が悪くなる傾向にあるため好ましくない。

【0038】

さらに製膜原液の温度が重要であり、ノズルでの吐出時の製膜原液の温度は50℃以上、好ましくは60～100℃である。50℃未満であると製膜時の可紡性が悪い傾向にある。

【0039】

内部液は、中空糸状膜の中空部を形成させるために用いるものであり、水と少なくとも1種類以上の膜形成ポリマーに対する良溶剤からなる。水の含有量は、40～55重量%であることが好ましい。水の含有量が40重量%未満では製膜時の可紡性が悪く、55重量%を超えると牛血漿を内圧濾過した時のタンパク質の透過率が低下する傾向にある。

【0040】

エアギャップとは、ノズルと凝固浴との間の隙間を意味する。本発明の膜を得るには紡速 (m/分) に対するエアギャップ (m) の比率が極めて重要である。何故ならば本発明の膜構造は、内部液中の非溶剤が製膜原液と接触することによって該製膜原液の内表面部位から外表面部位側へと経時的に相分離が誘発され、さらに該製膜原液が凝固浴に入るまでに膜内表面部位から外表面部位までの相分離が完了しなければ、得られないからである。

【0041】

紡速に対するエアギャップの比率は、0.01～0.1m/(m/分) であることが好ましく、さらに好ましくは0.01～0.05m/(m/分) である。紡速に対するエアギャップの比率が0.010m/(m/分) 未満では、本発明

の構造と性能を有する膜を得ることが難しく、 $0.1\text{ m}/(\text{m}/\text{分})$ を超える比率では、膜へのテンションが高いことからエアギャップ部で膜切れを多発し製造しにくい傾向にあり好ましくない。

【0042】

ここで、紡速とはノズルから内部液とともに吐出した製膜原液がエアギャップを通過して凝固浴にて凝固した膜が巻き取られる中空糸状膜の一連の製造工程において、該工程中に延伸操作が無い時の巻き取り速度を意味する。また、エアギャップを円筒状の筒などで囲み、一定の温度と湿度を有する気体を一定の流量でこのエアギャップに流すと、より安定した状態で中空糸状膜を製造することができる。

【0043】

凝固浴としては、例えば水；メタノール、エタノール等のアルコール類；エーテル類； n -ヘキサン、 n -ヘプタン等の脂肪族炭化水素類などポリマーを溶解しない液体が用いられるが、水が好ましい。また、凝固浴にポリマーを溶解する溶剤を若干添加することにより凝固速度等をコントロールすることも可能である。

凝固浴の温度は、 $90\sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましい。凝固浴の温度が 90°C 未満では牛血漿を内圧濾過した時のタンパク質の透過率が低下する傾向にあり、 100°C 以上では製膜時に糸切れ等を多発し好ましくない。

【0044】

さらに、本発明の膜を得るためには凝固後の膜の内径に対する膜厚の比率が $0.15\sim 0.4$ 、好ましくは $0.2\sim 0.3$ である。膜の内径に対する膜厚の比率が 0.15 未満では膜の絶対強度が弱くなる傾向にある。また、該比率が 0.4 を超えると本発明の様な膜の外表面から内表面（又は内表面部位）に向かって孔径が小さくなる傾斜構造は得られにくい傾向にある。何故ならば、内部液中の非溶剂量に対する製膜原液中の溶剂量の割合が多いために、内部液中の非溶剂量のみでは凝固浴に入るまでに製膜原液の膜内表面部位から外表面部位までの相分離を完了できないためである。

【0045】

また、膜の外径は400 μm 以下、好ましくは300 μm 以下である。膜の外径が大きくなるとモジュール内の膜面積（充填量）を低下せざるを得ないため、結果として単位時間当たりの処理能力が劣り、好ましくない。逆に膜の外径を大きくしてモジュール内の膜面積（充填量）を同一にするにはモジュール容器を大きくせざるを得ず、結果としてコストアップとなり好ましくない。本発明の膜は、医療用途で使用されることから、患者の医療費負担を軽減するため高価な大型モジュールにすることは避ける必要がある。以上の処理能力とコストの関係から膜の外径は400 μm 以下であることが好ましい。

【0046】

さらに、本発明の膜は乾燥させることも可能であり、乾燥に際しては、グリセリン等の保湿剤を含浸させてもさせなくても良い。

【0047】

さらに、膜に電子線及び γ 線等の放射線を照射することにより、膜中のPVPの一部を水に不溶化できることから、膜からの溶出量を低減することが可能である。放射線の照射は、モジュール化前又はモジュール化後のどちらでも良い。

本発明でいう水に不溶であるPVPとは、膜中の全PVP量から水に可溶であるPVP量を差し引いたものである。膜中の全PVP量は、窒素及びイオウの元素分析により容易に算出することができる。

【0048】

また、水に可溶であるPVP量は、以下の方法により求めることができる。

例えば、膜形成ポリマーがポリスルホン系ポリマーの場合、膜をN-メチル-2-ピロリドンで完全に溶解した後、得られたポリマー溶液に水を添加して膜形成ポリマーを完全に沈殿させる。さらに該ポリマー溶液を静置した後、上澄み液中のPVP量を液体クロマトグラフィーで定量することにより水に可溶であるPVPを定量することができる。

【0049】

【実施例】

以下にこの発明の実施例を示すが、本発明は、これに限定されるものではない。

各測定方法は、下記のとおりである。

なお、測定サンプルとして使用した中空糸状膜は、すべて乾燥状態のものを用いた。

【0050】

(透水量の測定)

両端を接着剤で固定した有効長 180 mm の糸束 (内表面積換算で $110 \pm 10 \text{ cm}^2$ になるように膜本数を揃えたミニモジュール) の内表面から外表面に透過させ、その量を mL (ミリリットル) / ($\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$) で表した。ただし、有効膜面積は内表面換算した。

【0051】

(破断強度の測定)

膜強度は、(株) 島津製作所製のオートグラフ AGS-5D を使用し、サンプル長さ 20 mm、引張りスピード 300 mm/分 で測定した。

【0052】

(牛血漿評価)

両端を接着剤で固定した有効長 180 mm の糸束 (ミニモジュール) の一方の中空部 (内表面側) に牛血漿を 0.5 mL/分 にて供給し、さらに他方の中空部から 0.1 mL/分 で液を抜き出す条件でワンパスにてクロスフロー濾過を 180 分間行った。糸束の膜面積は、0.5 mL/分の牛血漿供給量に対して線速が 1 cm/分 になるように膜本数を調整した。180 分間濾過した全濾液を均一に攪拌した溶液と濾過前血漿中の各タンパク質の濃度を求めることにより膜性能を評価した。また、透過率は下記の (6) で表される値である。

$$\text{透過率 (\%)} = (\text{濾液中の濃度}) / (\text{元液中の濃度}) \times 100 \quad (6)$$

【0053】

(総タンパク質量の測定)

総タンパク質量 (濃度) は、0.1 mL の液 (血漿 (元液) 又は膜からの濾液) に対して総タンパク発色試薬 (和光純薬 (株) 製) 5 mL を混合して 30 分間放置後、540 nm の波長にて分光光度計により測定した。

【0054】

(イムノグロブリン濃度の測定)

血漿(元液)又は膜からの濾液中のイムノグロブリンの濃度は、Behring Nephelometer-Analyzer BM(デイド ベーリング(株)社製)を用いて測定した。

【0055】

【実施例1】

(製膜及び残溶剤の除去)

ポリスルホン(Amoco Engineering Polymers社製 P-1700)20.0重量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製 K90、重量平均分子量1,200,000)6.0重量%を、N-メチル-2-ピロリドン74.0重量%に溶解して均一な溶液とした。ここで、製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は30.0重量%であった。この製膜原液を60℃に保ち、N-メチル-2-ピロリドン46重量%と水54重量%の混合溶液からなる内部液(水の含有量が54重量%)とともに、紡口(2重環状ノズル 0.1mm-0.2mm-0.3mm、ノズル温度60℃、ノズル部での製膜原液の温度60℃)から吐出させ、0.96mのエアギャップを通過させて95±1℃の水からなる凝固浴へ浸漬した。

この時、紡口から凝固浴までを円筒状の筒で囲み、外気が入らないように密閉した。紡速は、80m/分に固定した。ここで、紡速に対するエアギャップの比率は、0.012m/(m/分)であった。

巻き取った糸束を切断後、糸束の切断面上方から80℃の熱水シャワーを2時間かけて洗浄することにより膜中の残溶剤を除去した。この膜をさらに87℃の熱風で7時間乾燥することにより含水量が1%未満の乾燥膜を得た。さらに、2.5Mradのγ線を照射することにより膜中のPVPの一部を不溶化した。

【0056】

得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。図1～図3には、本実施例で得られた膜の電子顕微鏡写真を示した。その他の膜構造及び膜性能等を表1に示す。膜の破断強度は50kgf/cm²以上と高い強度を示

し、牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が50%以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定した濾液量を維持した。

【0057】

【実施例2】

N-メチルー2-ピロリドン54重量%と水46重量%の混合溶液からなる内部液（水の含有量が46重量%）を用いた以外は、実施例1と同様な操作を行った。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能等を表1に示す。膜の破断強度は 50 kgf/cm^2 以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が50%以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定した濾液量を維持した。

【0058】

【実施例3】

N-メチルー2-ピロリドン58重量%と水42重量%の混合溶液からなる内部液（水の含有量が42重量%）を用いた以外は、実施例1と同様な操作を行った。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能等を表1に示す。膜の破断強度は 50 kgf/cm^2 以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が50%以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定した濾液量を維持した。

【0059】

【実施例4】

製膜原液中のポリビニルピロリドン 10.0 重量%、N-メチルー2-ピロリドン 70.0 重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は50.0重量%であった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面か

ら内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能等を表 1 に示す。膜の破断強度は 50 kg f / cm^2 以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が 50% 以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定した濾液量を維持した。

【0060】

【実施例 5】

製膜原液中のポリビニルピロリドン 8.0 重量%、N-メチルー 2-ピロリドン 70.0 重量%とした以外は、実施例 1 と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 40.0 重量%であった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能等を表 1 に示す。膜の破断強度は 50 kg f / cm^2 以上と高い強度を示し、牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が 50% 以上であった。さらに、牛血漿の内圧濾過においても急激な目詰まりがなく長時間安定した濾液量を維持した。

【0061】

【比較例 1】

N-メチルー 2-ピロリドン 43 重量%と水 57 重量%の混合溶液からなる内部液（水の含有量が 57 重量%）を用いた以外は、実施例 1 と同様な操作を行った。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能等を表 2 に示す。牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率は 50% 未満であった。

【0062】

【比較例 2】

N-メチルー 2-ピロリドン 62 重量%と水 38 重量%の混合溶液からなる内部液（水の含有量が 38 重量%）を用いた以外は、実施例 1 と同様な操作を行ったが、糸切れが多発し紡糸できなかった。

【0063】

【比較例3】

製膜原液中のポリビニルピロリドン(5.0重量%)、N-メチル-2-ピロリドン(75.0重量%)とした以外は、実施例1と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は25.0重量%であった。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能等を表2に示す。牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率は50%未満であった。

【0064】

【比較例4】

実施例1で使用したポリスルホン20重量%、ポリビニルピロリドン13重量%、およびN-メチル-2-ピロリドン67重量%を溶解しようとした均一な溶液にすることができなかった。

【0065】

【比較例5】

製膜原液の温度を45℃、ノズル温度を45℃(ノズル部での製膜原液の温度45℃)にした以外は、実施例2と同様な操作を行ったが、糸切れが多発し紡糸できなかった。

【0066】

【比較例6】

溶剤をN-メチル-2-ピロリドンからN,N-ジメチルアセトアミドにした以外は実施例1と同様な操作を行った。得られた膜を電子顕微鏡にて観察したところ、膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることが明らかとなった。その他の膜構造及び膜性能等を表2に示す。牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率は50%未満であった。

【0067】

【表 1】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
膜内径(μm)	210	216	208	212	194
膜外径(μm)	300	308	304	306	278
膜厚 (μm)	45	46	48	47	42
内径に対する 膜厚の比率	0.214	0.213	0.231	0.222	0.216
透水量($\text{mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$)	1310	1600	3600	1050	1440
膜外表面の平均 孔径 (μm)	1.2	1.2	2.0	1.1	1.1
膜外表面の 開孔率 (%)	15.1	15.5	15.3	17.1	16.2
破断強度 (kgf/cm^2)	75	74	71	77	76
膜内表面の PVP 濃度 (重量%)	36	36	33	35	34
総タンパク質透過率 (%)	64	90	99	57	66
イムノグロブリン(IgM) 透過率 (%)	23	56	87	18	25
水に不溶である PVPの有無	有り	有り	有り	有り	有り

【0068】

【表 2】

	比較例 1	比較例 3	比較例 6
膜内径(μm)	190	216	216
膜外径(μm)	272	304	304
膜厚 (μm)	41	44	44
内径に対する 膜厚の比率	0.216	0.204	0.204
透水量($\text{mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg})$)	760	410	410
膜外表面の平均 孔径 (μm)	1.1	1.0	1.0
膜外表面の 開孔率 (%)	14.9	16.0	16.0
破断強度 (kgf/cm^2)	75	58	58
膜内表面の PVP 濃度 (重量%)	31	34	34
総タンパク質透過率 (%)	47	21	21
イムノグロブリン(IgM) (%)	1	0	0
水に不溶である PVPの有無	有り	有り	有り

【0 0 6 9】

【発明の効果】

本発明の膜は、内圧濾過における血漿浄化において目詰まりが少ない膜であって、高強度で、しかも透水性能および分画性能にも優れた血漿浄化膜であることから医薬用途、医療用途、及び一般工業用途に用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の中空糸状膜の長さ方向に対して垂直な断面の電子顕微鏡写真である(倍率 1, 5 0 0 倍)。

【図 2】

本発明の膜内表面の電子顕微鏡写真である(倍率 1 0, 0 0 0 倍)。

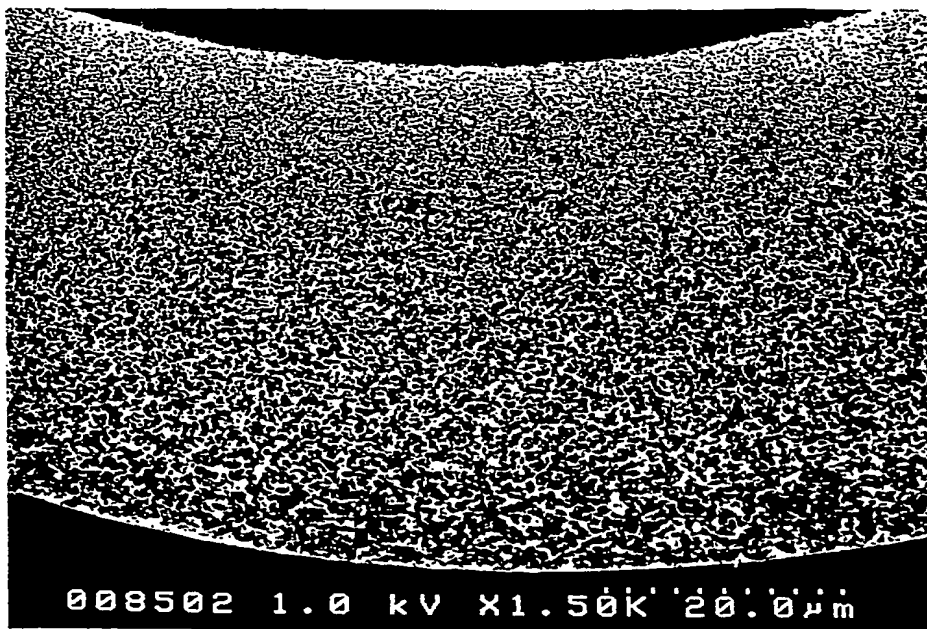
【図 3】

本発明の膜外表面の電子顕微鏡写真である（倍率 1 0 , 0 0 0 倍）。

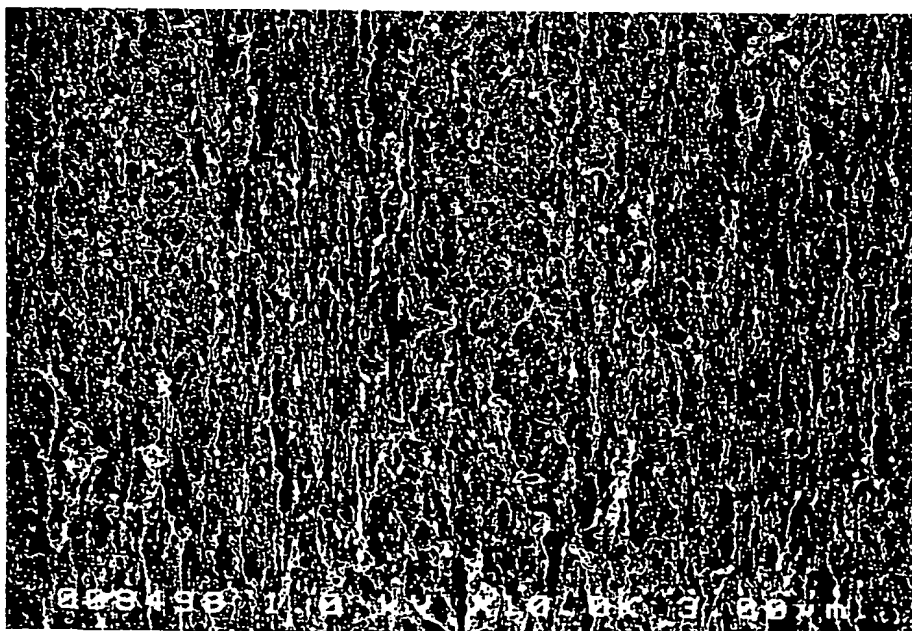
【書類名】

図面

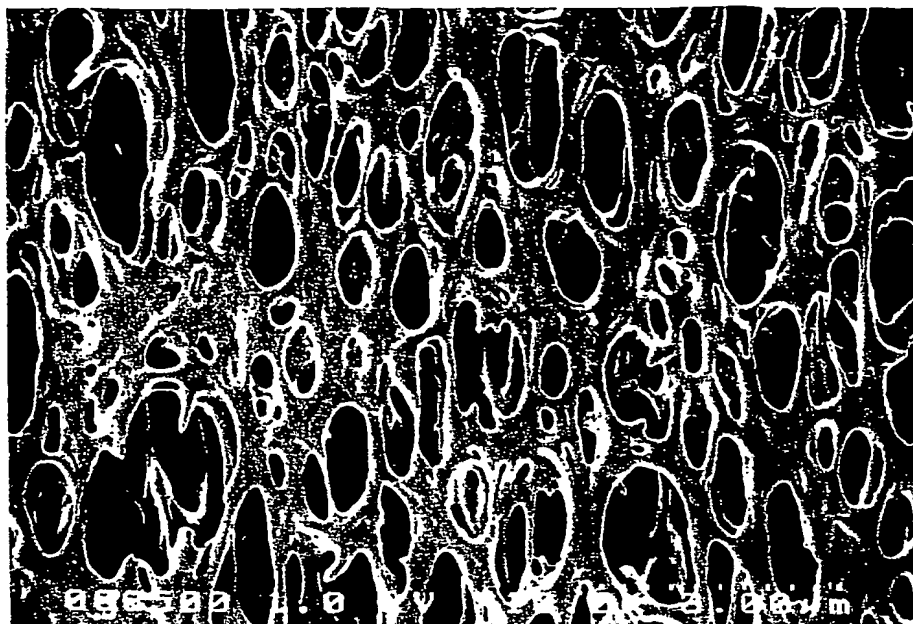
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 内圧濾過による血漿浄化のための、目詰まりが少なく、且つ、高強度で、しかも透水性能および分画性能にも優れた血漿浄化膜を提供する。

【解決手段】 膜の外表面から内表面に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、膜の破断強度が 50 kgf/cm^2 以上で、且つ牛血漿を内圧濾過した時の総タンパク質の透過率が 50% 以上、イムノグロブリンの透過率が 90% 以下であることを特徴とする血漿浄化膜。

【選択図】 選択図なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-267266
受付番号	50201370374
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年 9月13日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 9月12日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-267266

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000116806]

- | | |
|----------|-------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月31日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号 |
| 氏 名 | 旭メディカル株式会社 |
| | |
| 2. 変更年月日 | 1998年 6月11日 |
| [変更理由] | 住所変更 |
| 住 所 | 東京都千代田区神田美土代町9番地1 |
| 氏 名 | 旭メディカル株式会社 |